

**LITERATURE REVIEW: POTENSI AKTIVITAS ANTIKANKER BANGLE
HANTU (*Zingiber ottensii* Val.)**



**Disusun sebagai salah satu syarat menyelesaikan Program Studi Strata I
pada Jurusan Farmasi Fakultas Farmasi**

Oleh:

WAHYU EKI LAILATUL AZIZAH

K 100 170 125

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA**

2020

HALAMAN PERSETUJUAN

**LITERATURE REVIEW: POTENSI AKTIVITAS ANTIKANKER BANGLE
HANTU (*Zingiber ottensii* Val.)**

PUBLIKASI ILMIAH

oleh:

WAHYU EKI LAILATUL AZIZAH

K 100 170 125

Telah diperiksa dan disetujui untuk diuji oleh:

Dosen Pembimbing



Prof. Dr. apt. Muhammad Da'i, M.Si

NIDN : 0617047401

HALAMAN PENGESAHAN

LITERATURE REVIEW: POTENSI AKTIVITAS ANTIKANKER BANGLE HANTU (*Zingiber ottensii* Val.)



Ketua Dewan Penguji: apt. Broto Santoso, M.Sc.

Anggota 1 Dewan Penguji: apt. Azis Saifudin, Ph.D.

Anggota 2 Dewan Penguji: Prof. Dr. apt. Muhammad Da'i, M.Si.

Mengesahkan
Dekan,



apt. Azis Saifudin, Ph.D

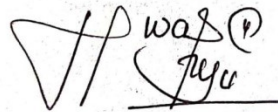
PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam publikasi ilmiah ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan orang lain, kecuali secara tertulis diacu dalam naskah dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila kelak terbukti ada ketidakbenaran dalam pernyataan saya di atas, maka akan saya pertanggungjawabkan sepenuhnya.

Surakarta, 29 januari 2021

Penulis,

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Wahyu Eki Lailatul Azizah', with a stylized 'W' and 'A' at the beginning.

WAHYU EKI LAILATUL AZIZAH

K 100 170 125

LITERATURE REVIEW: POTENSI AKTIVITAS ANTIKANKER BANGLE HANTU (*Zingiber ottensii* Val.)

Abstrak

Zingiber ottensii Val. (bangle hantu) merupakan anggota dari famili Zingiberaceae yang memiliki efek farmakologis seperti antibakteri, antipiretik, anti-inflamasi, anti-neolpasmik, imunomodulator, dan anti-kanker. *Review* ini disusun dalam rangka mengetahui aktivitas anti kanker dari bangle hantu (*Zingiber ottensii* Val.) dan mekanisme aksi dari metabolit sekunder yang dapat diisolasi dari bangle hantu. Penyusunan *review* ini bersumber dari artikel yang diperoleh melalui database *PubMed* dan *Google Scholar* dengan kata kunci yakni bangle hantu atau *Zingiber ottensi* (Val.); kanker atau sarcoma atau karsinoma. Kriteria inklusi yang digunakan adalah artikel orginal atau research artikel *full text* tentang potensi aktivitas antikanker bange hantu (*Zingiber ottensii* Val.) dengan tahun publikasi 2011-2020. Berdasarkan kriteria tersebut diperoleh 4 artikel yang sesuai. Hasil analisis menunjukkan bahwa terdapat aktivitas antikanker yang diperoleh dari hasil isolat protease sistein dan juga metabolit yang dihasilkan dari ekstraksi bangle hantu. Metabolit terbanyak yang terkandung adalah *zerumbone* dan *1,4-terpineol* diketahui memiliki aktivitas antikanker pada sel kanker yang berbeda dengan target penyembuhan pada mekanisme: (1) induksi apoptosis, (2) anti-angiogenesis, dan (3) penghambatan siklus sel.

Kata kunci: Bangle hantu, *Zingiber ottensii* Val., Antikanker

Abstract

Zingiber ottensii Val. (bangle hantu) is a member of the Zingiberaceae family which has pharmacological effects such as antibody, antipyretic, anti-inflammatory, anti-neolpasmic, immunomodulatory, and anti-cancer. This review was prepared in order to determine the anti-cancer activity of the ghost bangle (*Zingiber ottensii* Val.) And the mechanism of action of secondary metabolites isolated from the ghost bangle. The preparation of this review was sourced from articles obtained through the *PubMed* and *Google Scholar* database with keywords namely bangle hantu or *Zingiber ottensi* (Val.); cancer or sarcoma or carcinoma. The inclusion criteria used were original articles or full text research articles about the potential anticancer activity of ghosts (*Zingiber ottensii* Val.) With the publication year 2011-2020. Based on these criteria, 4 suitable articles were obtained. The analysis showed that there was anticancer activity obtained from cysteine protease isolates and also metabolites produced from the extraction of ghost bangle. The most abundant metabolites contained are *zerumbone* and *1,4-terpineol* which are known to have anticancer activity in different cancer cells with healing targets in the following mechanisms: (1) induction of apoptosis, (2) anti-angiogenesis, and (3) inhibition of the cell cycle.

Keywords: Bangle hantu, *Zingiber ottensii* Val., Anticancer

1. PENDAHULUAN

Kanker merupakan penyakit yang disebabkan adanya pertumbuhan sel secara abnormal serta tidak terkontrol, pertumbuhan ini dapat berpotensi menyebabkan kerusakan dan menyebar (bermetastasis) menuju bagian tubuh lain (Kemenkes RI, 2015). Pada tahun 2020, data GLOBOCAN berdasarkan *International Agency for Research on Cancer* (IARC) menyebutkan jika penderita kanker secara global mengalami peningkatan menjadi 19.292.789 kasus baru dan 9.958.133 kematian akibat kanker. Di seluruh dunia, prevalensi kanker dalam 5 tahun terakhir diperkirakan mencapai 50.550.287 penderita. Di Indonesia sendiri terdapat sebanyak 396.914 kasus baru dengan angka kematian sebesar 234.511 pada tahun yang sama. Angka kasus baru dan kematian akibat kanker di

Indonesia telah mencapai 2,05 dan 2,35% dari angka dunia pada tahun 2020 (International Agency for Research on Cancer (IARC), 2020; Cancer and Organization, 2020). Sampai saat ini kanker masih menjadi penyakit berbahaya yang mampu menyebabkan kematian di seluruh penjuru dunia setelah penyakit *Cardiovascular* meskipun telah terjadi berbagai kemajuan dalam pengatasan maupun pengobatannya (Indonesia, 2015). Terapi komplementer dalam pengobatan penyakit kanker dengan menggunakan berbagai jenis tanaman obat telah banyak dilakukan oleh masyarakat secara umum (Hasanah and Widowati, 2016). Pengobatan dengan menggunakan tanaman obat ini dipercaya karena kandungan senyawa aktif dalam tanaman memiliki efek samping yang minimal. Senyawa aktif dari tanaman obat yang berfungsi sebagai anti kanker dapat berupa suatu ekstrak maupun senyawa aktif yang diisolasi dari suatu tanaman (Zafrial and Amalia, 2018). Aktivitas biologis dari beberapa jenis tanaman obat telah menunjukkan potensinya dalam menghambat sel kanker, salah satunya adalah Bangle Hantu (*Zingiber ottensii* Val.).

Zingiber ottensii Val. (bangle hantu) merupakan anggota dari famili Zingiberaceae. Bangle hantu memiliki rimpang dengan warna ungu tua pada penampang. Zingiberaceae adalah keluarga besar dengan 53 marga dan lebih dari 1200 spesies yang tersebar diseluruh Asia, Afrika, dan Amerika (Karnchanatat *et al.*, 2011). Tanaman-tanaman dalam famili diketahui memiliki unsur aromatik dan berkhasiat obat (Supreetha *et al.*, 2011). Zingiberaceae mengandung berbagai jenis minyak esensial, diantaranya alkohol, keton, terpen, flavanoid, karotenoid dan fitosterogen (Karnchanatat *et al.*, 2011). Bangle Hantu (*Zingiber ottensii* Val.) merupakan tanaman obat yang dapat digunakan sebagai analgetik, antipiretik, obat batuk, anti konvulsan (terutama untuk anak-anak), dan obat untuk ibu setelah melahirkan (Sinaga *et al.*, 2000). Menurut penelitian Marliani *et al.* (2018), diketahui bahwa terdapat 64 senyawa minyak esensial dengan 5 kandungan senyawa utamanya adalah *1-4-terpineol* (16.55%), *zerumbone* (14.23%), *sabinene* (8.6%), *1,8-cineole* (5.84%), dan *γ-terpinene* (4.75%). Penelitian yang dilakukan oleh (Paper and Sinaga, 2016) menunjukkan jika bangle hantu memiliki aktivitas antikanker dalam garis sel MCF-7. *Zerumbone* yang memiliki berbagai efek farmakologis seperti antibakteri, antipiretik, anti-inflamasi, anti-neolpasmik, imunomodulator, dan anti-kanker. Efek anti-kanker dari *zerumbone* dapat menyebabkan terjadinya penekanan yang signifikan pada proliferasi sel, kelangsungan hidup sel, angiogenesis, invasi, dan metastasis sel dengan berbagai modulasi molekuler pada berbagai jalur yang berbeda (Girisa *et al.*, 2019). Senyawa *1,4 terpineol* memiliki berbagai efek farmakologis seperti antibakteri, antioksidan, anti-infamasi, antiparasit, antineoplastik dan agen penginduksi apoptosis (National Center for Biotechnology Information, 2021).

Review *ini* disusun dalam rangka mengetahui aktivitas anti kanker dari bangle hantu (*Zingiber ottensii* Val.) dan mekanisme aksi dari metabolit sekunder yang dapat diisolasi dari

bangle hantu yang telah diuji dan dipelajari oleh peneliti sebelumnya dan telah dipublikasikan pada literatur yang tersedia.

2. METODE

Literature review disusun menggunakan artikel yang diperoleh melalui database pencarian literatur (*search engine*) *Google Scholar* dan *PubMed*. Pencarian artikel terkait aktivitas antikanker bangle hantu dilakukan dengan menggunakan kata kunci bangle hantu atau *Zingiber ottensi* (Val.); kanker atau *sarcoma* atau karsinoma. Artikel-artikel yang telah diperoleh kemudian diidentifikasi serta diperiksa kelayakannya secara manual. Kelayakan artikel diperiksa menggunakan dua kriteia yakni kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Kriteria inklusi yang digunakan berupa artikel original atau *research* artikel *full text* mengenai potensi aktivitas antikanker dari bangla hantu (*Zingiber ottensii* Val.) melalui penelitian secara *in vivo* maupun *in vitro* dengan rentang tahun publikasi 2011-2020, sedangkan kriteria eksklusi yang digunakan adalah artikel tidak *full text* yang membahas aktivitas antikanker bangle hantu (*Zingiber ottensii* Val.). Artikel artikel tersebut kemudian diambil informasinya seperti penulis, tahun publikasi, media yang digunakan dalam percobaan dan hasil akhir yang diperoleh dari penelitian yang dilakukan.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil pencarian pada *search engine Google Scholar* dan *PubMed* telah didapatkan sebanyak 125 artikel dengan waktu rentang penelitian selama 10 tahun terakhir. Artikel yang diperoleh kemudian diidentifikasi berdasarkan pada judul dan abstraknya. Hasilnya ditemukan sebanyak 121 artikel yang tidak sesuai yakni membahas terkait bangle hantu namun tidak sebagai antikanker dan membahas mengenai antikanker namun bukan berasal dari bangle. Sehingga diperoleh 4 jurnal dengan hasil pada Tabel 1.

Tabel 1. Hasil Review Artikel tentang Aktivitas Antikanker Bangle Hantu Secara *In Vitro*

Referensi	Jenis Kanker	Metode	Sel Kanker/Model	Hasil Penelitian
(Sinaga <i>et al.</i> , 2011)	Kanker payudara	Ekstraksi rimpang bangle hantu	MCF-7	Ekstrak etanol dari bangle hantu menunjukkan daya sitotoksik yang kuat dengan nilai IC ₅₀ sebesar 60 µg/mL.

(Karnchanatat et al., 2011)	Kanker hepatoma (HepG2) Kanker usus besar (SW620)	Isolasi purifikasi <i>cysteine protease</i> (protein) dari rimpang bangle hantu	dan HEP-G2 (hepatoma), SW620 (usus besar)	<i>Cystein protease</i> yang diisolasi diketahui memiliki efek antiproliferatif (sitotoksik) dari F50 dengan nilai IC ₅₀ pada HEP-G2 sebesar 1,134 µg/mL dan SW620 sebesar 5,370 µg/mL.
(Sinaga et al., 2013)	Kanker payudara	Ekstraksi rimpang bangle hantu	MCF-7	Ekstrak metanol dapat menghambat proliferasi sel MCF-7 dengan signifikan dengan nilai IC ₅₀ berada pada nilai sekitar 60 µg/mL. Selain itu ekstrak juga menunjukkan kemampuan untuk menginduksi apoptosis sel MCF-7.
(Khammaneejan et al., 2020)	Kanker Ginjal	Ekstraksi rimpang bangle hantu	HEK 293T/17	Crude ekstrak dari bangle hantu diketahui memiliki efek antiproliferatif dengan konsentrasi sitotoksik 50% (CC ₅₀) sebesar 0,266 mg/mL.

Penelitian terhadap aktivitas antikanker bangle hantu telah dilakukan mulai pada tahun 2011. Sinaga *et al.*, (2011) melakukan penelitian dengan membandingkan uji aktivitas proliferasi ekstrak rimpang bangle hantu dengan lempuyang gajah (*Zingiber zerumbet L.*) dan kecombrang (*Nicolaia speciosa* Horan) terhadap sel MCF-7. Hasilnya didapatkan jika ekstrak rimpang bangle hantu memiliki nilai IC₅₀ sebesar 60 µg/mL terhadap sel MCF-7. Penelitian ini kemudian dilanjutkan kembali oleh Sinaga *et al.*, pada tahun 2013 dengan nilai IC₅₀ yang masih berada pada

nilai 60 µg/mL diketahui ekstrak methanol bangle hantu dapat menghambat proliferasi sel MCF-7. Konsentrasi terendah yang digunakan dalam penelitian yakni 20µg/mL diketahui dapat menghambat pengembangbiakan sel MCF-7 sejak awal proses inkubasi dimulai hingga percobaan berakhir, sedangkan konsentrasi tertingginya yakni 80µg/mL menunjukkan aktivitas sitotoksik yang kuat dengan hanya tersisa 25% bagian sel yang masih hidup setelah 24 jam inkubasi dan hampir semuanya mati setelah 72 jam proses inkubasi. Selain itu, ekstrak juga diketahui dapat menginduksi apoptosis sel MCF-7 yang diketahui setelah dilakukan proses pewarnaan ganda dengan *acridine orange* dan *ethidium bromide*, dimana hasilnya menunjukkan adanya sel yang berfluoresen dengan warna jingga-merah yang merupakan ciri khas sel yang mengalami apoptosis. Tahun 2011, Karnchanatat *et al.* juga melakukan uji terhadap aktivitas antiproliferatif bangle hantu dengan melakukan isolasi dan purifikasi aktivitas protein yang diidentifikasi sebagai *cysteine protease* dalam bangle hantu yang kemudian dikonfirmasi sebagai subunit F50 terhadap sel HEP-G2 (hepatoma) dan SW620 (usus besar). F50 diketahui memiliki aktivitas antiproliferatif dengan nilai IC₅₀ pada HEP-G2 IC₅₀ sebesar 1,134 µg/mL dan SW620 sebesar 5,370 µg/mL. Khammaneejan *et al.* pada 2020 melakukan uji terhadap *crude* ekstrak dari bangle hantu dan beberapa tanaman dari famili zingiberaceae. Hasilnya didapatkan jika *crude* ekstrak memiliki efek antiproliferatif dengan konsentrasi sitotoksik 50% (CC₅₀) sebesar 0,266 mg/mL terhadap sel HEK 293T/17 berdasarkan hasil uji MTT. Berdasarkan literatur-literatur tersebut diketahui jika aktivitas antikanker bangle hantu diperoleh hasil isolat protease sistein dan juga metabolit yang dihasilkan dari ekstraksi bangle hantu.

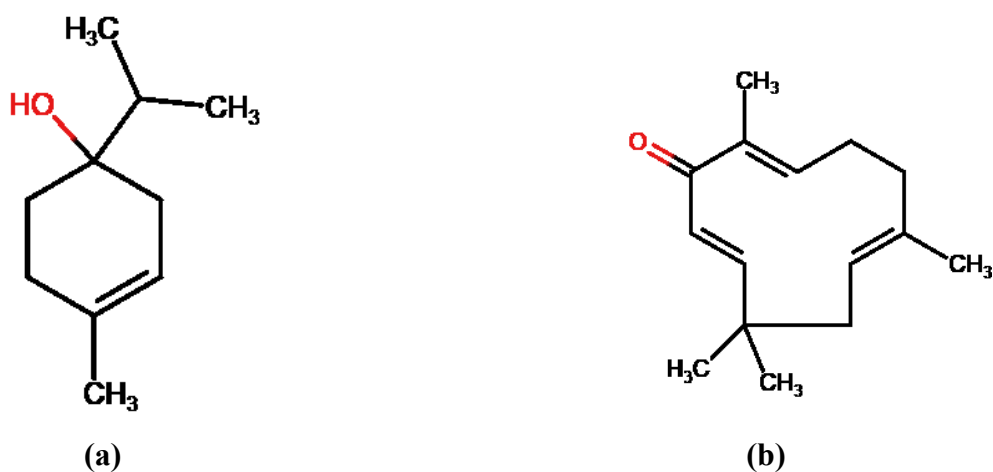
Zingiber ottensii Val. (bangle hantu) merupakan salah satu anggota dari famili Zingiberaceae. Tanaman pada famili ini diketahui memiliki berbagai kandungan minyak esensial (Supreetha *et al.*, 2011). Kandungan minyak esensial bangle hantu (*Zingiber ottensii* Val.) dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Kandungan utama bangle hantu (*Zingiber ottensii* Val.)

	(Sirat and Nordin, 1994)	(Marliani <i>et al.</i> , 2018)
Metode isolasi	Hidrodistilasi	Water-steam distillation
Metode analisis	Kombinasi GC kapiler dan GC/MS	GC-MS
Asal tanaman	Johor, Malaysia	Bandung, Indonesia
Bagian tanaman yang	Rimpang bangle hantu	Rimpang bangle hantu

digunakan		
Kandungan utama (Major constituent)	<i>zerumbone</i> (25,63%)	<i>1,4-terpineol</i> (16,55%)*
	<i>terpene-4-ol</i> (16,81%)*	<i>zerumbone</i> (14,23%)
	α - <i>humulene</i> (10,93%)	<i>sabinene</i> (8,6%)
	<i>sabinene</i> (7,20%)	<i>1,8-cineole</i> (5,84%)
	γ - <i>terpinene</i> (5,13%)	γ - <i>terpinene</i> (4,75%)
* <i>1,4-terpineol</i> = <i>terpene 4-ol</i>		

Kedua penelitian tersebut sama-sama mengandung 2 metabolit dengan jumlah yang besar yakni *1-4* terpeneol dan zerumbon. Komponen *1-4-terpineol* diketahui mempunyai efek antikanker terhadap sel kanker HT29, HCT116, COLO320, AGS, COLO357, Panc-1, MIA-PACA (Shapira *et al.*, 2016). *1,4-terpineol* atau *terpinen 4-ol* merupakan terpeneol atau 1-mentana yang membawa substituen berupa hidroksi pada posisi 4 (National Center for Biotechnology Information, 2021). Komponen lain yakni zerumbon memiliki dilaporkan memiliki aktivitas antiproliferatif terhadap garis sel HeLa, MCF-7, MDA-MB-231, 3T3, WEHI-3B, CEMss, dan CHO (Al-Zubairi, 2018). Zerumbon merupakan senyawa kristal seskuiterpen dengan 11 cincin beranggota 11 dengan ikatan rangkap pada C6, C2, dan C10 yang membentuk bagian dari sistem keton silang terkonjugasi yang turut berpartisipasi dalam aktivitas biologisnya (Eid *et al.*, 2011; Songsiang *et al.*, 2010). Zerumbon dapat memodulasi molekuler pada jalur yang berbeda seperti jalur NF- κ B, Akt, dan IL-6 / JAK2 / STAT3 (interleukin-6 / janus kinase-2 / transduser sinyal dan aktivator transkripsi 3) dan protein target hilirnya (Girisa *et al.*, 2019). Besarnya presentase dari *1,4-terpineol* dan zerumbon memungkinkan kedua metabolit tersebut merupakan alasan terdapatnya aktivitas antikanker bangle hantu.



Gambar 1. (a) Struktur *1,4-terpineol* (National Center for Biotechnology Information, 2021), (b) Struktur *zerumbone* (Girisa *et al.*, 2019)

Kandungan minyak esensial yang diperoleh dari bangle hantu jika dibandingkan dengan tanaman dengan famili yang sama tentunya memiliki kandungan minyak esensial yang berbeda. Perbedaan kandungan minyak esensial akan menyebabkan berbagai perbedaan potensi tanaman tersebut sebagai bahan obat karena masing-masing kandungan minyak esensial memiliki aktivitas farmakologi yang berbeda (Meisarani and Ramadhania, 2018). Seperti kandungan *Zingiber zerumbet var. darcyi* memiliki kandungan diantaranya adalah *zerumbone* (69.9%) *α-humulene* (12,9%), *humulene epoxide II* (2,5%), *caryophyllene oxide* (1,1%) dan *camphene* (1,9%) (Rana et al., 2012). Mekanisme antikanker dari *1,4 terpineol* atau *terpinen 4-ol* maupun *zerumbone* yang merupakan komponen terbesar dalam *Zingiber ottensi* Val. masih perlu diteliti lebih lanjut guna memberikan dasar bukti manfaatnya yang dapat dipertanggung jawabkan secara ilmiah. Mekanisme antikanker dari *1,4 terpineol* atau *terpinen 4-ol* dan *zerumbone* dalam bangle hantu diperkirakan memiliki efek yang sama dengan yang berasal dari tanaman lain terdapat dalam Tabel 2.

Tabel 3. Mekanisme Antikanker *1,4-Terpineol* dan *Zerumbone* Dari Tanaman Lain

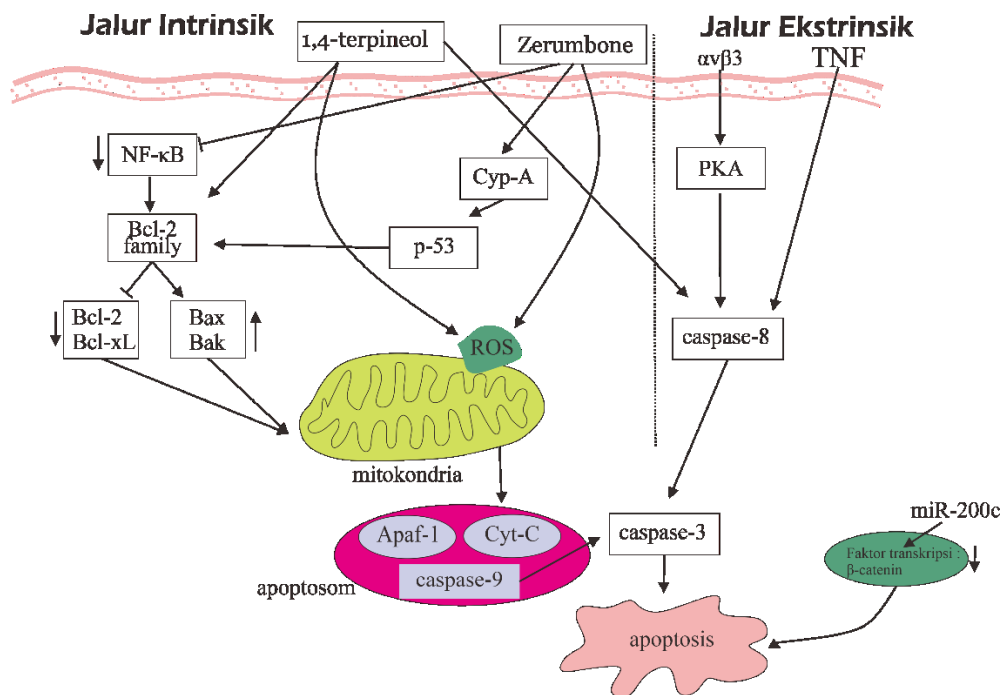
Nama Metabolit	Jenis Kanker	Tanaman Asal	In vivo/In vitro	Sel/Model	Mekanisme Aksi	Referensi
<i>1,4-Terpineol</i>	Kanker Kolorektal	<i>Melaleuca alternifolia</i>	In vitro	HCT 116 sel RKO	Menginduksi apoptosis dengan meningkatkan level ROS yang dihasilkan	(Nakayama <i>et al.</i> , 2017)
	Kanker Lambung	<i>Melaleuca alternifolia</i>	In vitro	A549	Menahan perkembangan siklus sel pada fase S	(Liu <i>et al.</i> , 2009)
		-	In vitro	A549 CLI-0 NSCLC	Penurunan regulasi Bcl-2 dan survivin, aktivasi caspases 9 dan 3, pembelahan poli (ADPribose) polimerase (PARP), dan penurunan potensial membran mitokondria (MMP), menahan fase G2 / M dari siklus sel.	(Lin <i>et al.</i> , 2012)
		-	In vivo	Tikus	Menghambat pertumbuhan tumor	(Lin <i>et al.</i> , 2012)
	Kanker Payudara	<i>Melaleuca alternifolia</i>	In vitro	MCF-7	Menahan perkembangan siklus sel pada fase G0/G1	(Liu <i>et al.</i> , 2009)
	Kanker Prostat	<i>Melaleuca alternifolia</i>	In vitro	PC-3	Menahan perkembangan siklus sel pada fase G0/G1	(Liu <i>et al.</i> , 2009)
	Kanker	<i>Melaleuca</i>	In vitro	AE17	Menginduksi nekrosis dan	(Greay <i>et al.</i> , 2010)

	Mesothelomia	<i>alternifolia</i>			apoptosis serta menahan siklus sel pada fase G1 dan fase S	
	Kanker Kulit	<i>Melaleuca alternifolia</i>	In vitro	B16	Menginduksi nekrosis dan apoptosis serta menahan siklus sel pada fase S	(Greay <i>et al.</i> , 2010)
	Kanker Darah (Leukimia)	<i>Zingiber montanum</i>	In vitro	MOLT-4	Menginduksi pelepasan sitokrom-c, menurunkan regulasi Bcl-2, aktivasi caspase-3 dan caspase-8	(Khaw-on and Banjerdpongchai, 2012)
		-	In vitro	HL-60	Pelepasan sitokrom-c, aktivasi caspase-8, peningkatan regulasi Bcl-xL, kematian sel autofagi	(Banjerdpongchai and Khaw-On, 2013)
	Kanker Hati	-	In vitro	Hep-G2	Induksi apoptosis, penghambatan fragmentasi DNA migrasi sel dan penghambatan siklus sel pada fase sub-G1	(Liu <i>et al.</i> , 2016)
		-	In vivo	Tikus	Menghambat pertumbuhan tumor	(Liu <i>et al.</i> , 2016)
Zerumbone	Kanker Laring	-	In vitro	Hep-2	Menahan proliferasi Hep-2 pada fase S dan G2 / M dari siklus sel.	(Jegannathan <i>et al.</i> , 2016)
	Kanker Paru-paru	-	In vitro	A549	penghambatan jalur FAK / AKT / ROCK	(Kang <i>et al.</i> , 2016)
	Kanker Lambung	-	In vitro	SGC-7901	Menurunkan level Cyp A dan	(Wang <i>et al.</i> , 2016)

Bcl2 dan meningkatkan level Bax				
Kanker Serviks	<i>Zingiber zerumbet</i>	In vitro	HeLa, H9c2	Meningkatkan aktivitas caspase 3, Meningkatkan regulasi ekspresi Bax, regulasi turun Bcl-2, penghambatan produksi dari ekspresi MMP-2, MMP-9 dan VEGF. (Saranya <i>et al.</i> , 2017)
	<i>Zingiber zerumbet</i>	In vitro	HeLa	Augmented blok mitosis (Ashraf <i>et al.</i> , 2018)
Kanker Kulit	-	In vitro	CHL-1	Mengubah fungsi mitokondria. (Yan <i>et al.</i> , 2017)
Kanker Usus Besar	-	In vitro	HCT 116, SW 48	Menekan jalur β -catenin melalui miR-200c (Dermani <i>et al.</i> , 2018)
	-	In vitro	HCT116	Penghambatan TNF-alpha (Singh <i>et al.</i> , 2018)
Kanker Hati	<i>Zingiber zerumbet</i>	In vitro	HepG2	peningkatan ekspresi p27, sitokrom c, caspase-3 dan caspase-9, dan penurunan ekspresi terkait Bcl-2. (Lv <i>et al.</i> , 2018)
	<i>Zingiber zerumbet</i>	In vitro	HepG2	menurunkan ekspresi efektor molekuler angiogenesis, matriks metaloproteinase-9, faktor pertumbuhan endotel vaskular (Samad <i>et al.</i> , 2018)

				(VEGF), dan protein reseptor VEGF.
Kanker Mulut	-	In vitro	OSCC	menghambat aktivasi jalur pensinyalan CXCR4-RhoA dan PI3K-mTOR. (Zainal <i>et al.</i>, 2018)
Kanker Esofagus	-	In vitro	KYSE-30, sel KYSE-150	Menginduksi penurunan regulasi protein Rac1 (Wang <i>et al.</i>, 2019)
Kanker Payudara	-	In vitro	MCF-7, MDA-MB-231	Menginduksi apoptosis dengan menargetkan integrin $\alpha v \beta 3$ (pemberian bersama dengan TP5-iRGD). (Eid <i>et al.</i>, 2019)

3.1 Mekanisme Induksi Apoptosis Oleh Metabolit Bangle Hantu pada Sel Kanker



Gambar 2. Mekanisme Induksi Apoptosis Oleh 1,4-terpineol dan Zerumbone pada Sel Kanker (Ismail *et al.*, 2019.)

Induksi apoptosis dapat terjadi melalui dua jalur berbeda yakni jalur intrinsik dan jalur ekstrinsik. Jalur induksi intrinsik berhubungan dengan lepasnya sitokrom-c yang berikatan dengan procaspase-9 dan membentuk kompleks berupa apoptosom. Sedangkan jalur ekstrinsik adalah jalur yang dimediasi oleh reseptor kematian melalui kompleks pensinyalan yang menyebabkan adanya kematian sebagai kompleks pengaktifan dari procaspase-9 dan procaspase-10 (Chowdhury *et al.*, 2008; Porter and Jänicke, 1999; Fan *et al.*, 2005). Jalur intrinsik pada induksi apoptosis dapat dipicu oleh berbagai tekanan intaseluler maupun ekstraseluler seperti stress oksidatif, radiasi, serta pengobatan menggunakan obat sitotoksik (Ghavami *et al.*, 2004; Hashemi *et al.*, 2004). Jalur intrinsik dimediasi dengan adanya penyisipan Bax/Bak ke dalam membran mitokondria yang akan melepaskan sitokrom-c dari ruang antar membran mitokondria ke dalam sitosol (Kim, 2005). Pelepasan sitokrom-c ini akan berusaha dicegah oleh Bcl-2 dan Bcl-xL (anggota famili Bcl-2) yang merupakan protein anti-apoptosis (Ghobrial *et al.*, 2005). Pelepasan sitokrom-c inilah yang menyebabkan meningkatnya regulasi ekspresi Bax/Bak dan menurunkan regulasi ekspresi protein Bcl-2 dan Bcl-xL. Sitokrom-c yang telah dilepaskan kemudian akan bergabung dengan Apaf-1 dan procaspase-9 yang akan membentuk apoptosom. Apoptosom akan memicu caspase-9 yang diikuti dengan aktivasi caspase-3 yang mengarah pada apoptosis (Jin and El-Deiry, 2005; Los *et al.*, 1995; Yuan and Akey, 2013). Selain itu adanya disfungsi dari mitokondria dapat menyebabkan hilangnya potensi membran mitokondria bagian dalam, hiperproduksi ionsuperoksida, aliran keluar

matriks kalsium glutation, gangguan biogenesis mitokondria dan pelepasan protein membran yang memiliki potensi menjanjikan dalam terapi kanker melalui induksi apoptosis (Elmore, 2007; Fadeel and Orrenius, 2005). Mitokondria merupakan lokasi sebagian dari ROS intraseluler dihasilkan (Dickinson and Chang, 2011). ROS yang dihasilkan mitokondria ini akan menargetkan struktur yang berada disekitarnya seperti mtDNA yang rentan terhadap kerusakan oksidatif. Kerusakan yang dialami oleh mtDNA akan mengganggu proses transkripsi protein dalam transpor elektron dan meningkatkan pembentukan ROS yang menyebabkan potensi membran mitokondria menghilang serta gangguan sintesis ATP (Orrenius *et al.*, 2015). ROS akan menyebabkan terjadinya hiperpolarisasi pada membran mitokondria, translokasi mitokondria Bax dan Bad serta pelepasan sitokrom-c yang akan mengantarkan pada apoptosis (Circu and Aw, 2010). Zerumbone juga diketahui menurunkan ekspresi mRNA TFAM. Hal ini menyebabkan tidak terjadinya pengikatan spesifik antara mRNA TFAM dan mtDNA yang diperlukan dalam memulai transkripsi mitokondria atau sebagai RNA primer dalam inisiasi replikasi sehingga mengganggu neurodegenerasi mitokondria (Kang *et al.*, 2018).

Pensinyalan apoptosis melalui jalur ekstrinsik terjadi ketika terdapat ligan seluler TNF (*tumor necrosis factor*), Fas-L (*Fas ligand*), dan TRAIL (*TNF related apoptosis-inducing ligand*) dipasang pada domain ekstraseluler DR (reseptor transmembran), yaitu reseptor TNF tipe 1 (TNFR1), Fas (juga disebut CD95 / Apo-1) dan reseptor TRAIL. Kejadian dalam apoptosis dicirikan oleh model FasL / FasR dan TNF- α / TNFR1 (Elmore, 2007; Jin and El-Deiry, 2005; Guicciardi and Gores, 2009). DRs di picu oleh ligan kematian spesifik (DLs) menghasilkan pembentukan DISC (*death-inducing signaling complex*) (Bredesen *et al.*, 2006). DISC terdiri dari domain kematian yang berkaitan dengan Fas yang mengandung DD sebagai molekul adaptor, procaspase-8, procaspase-10, dan protein penghambat FLICE seluler (c-FLIPs). Caspase-8 akan diaktifkan sehingga prodomain dari caspase-8 akan berada pada DISC. Caspase-8 yang aktif akan memisahkan diri dari DISC dan memulai aktivasi kaskade caspase yang merupakan fase eksekusi apoptosis sehingga apoptosis dapat terjadi (Medema *et al.*, 1997). Selain hal ini, ekspresi dari Cyp A diatur oleh Bcl-2 di ECs yang di induksi oleh TNF- α . Jika terjadi pengeblokan pada Cyp A maka efek apoptosis EC yang di induksi TNF- α dan ekspresi caspase-3 akan dihambat (Wei *et al.*, 2013). Sebuah studi tentang sinyal yang di transduksi ketika integrin berada diantagonis menunjukkan bahwa integrin yang tidak berikatan dapat mengaktifkan PKA yang akan mengaktifkan caspase-8 dan menginduksi apoptosis (Bakre *et al.*, 2002; Kim *et al.*, 2002).

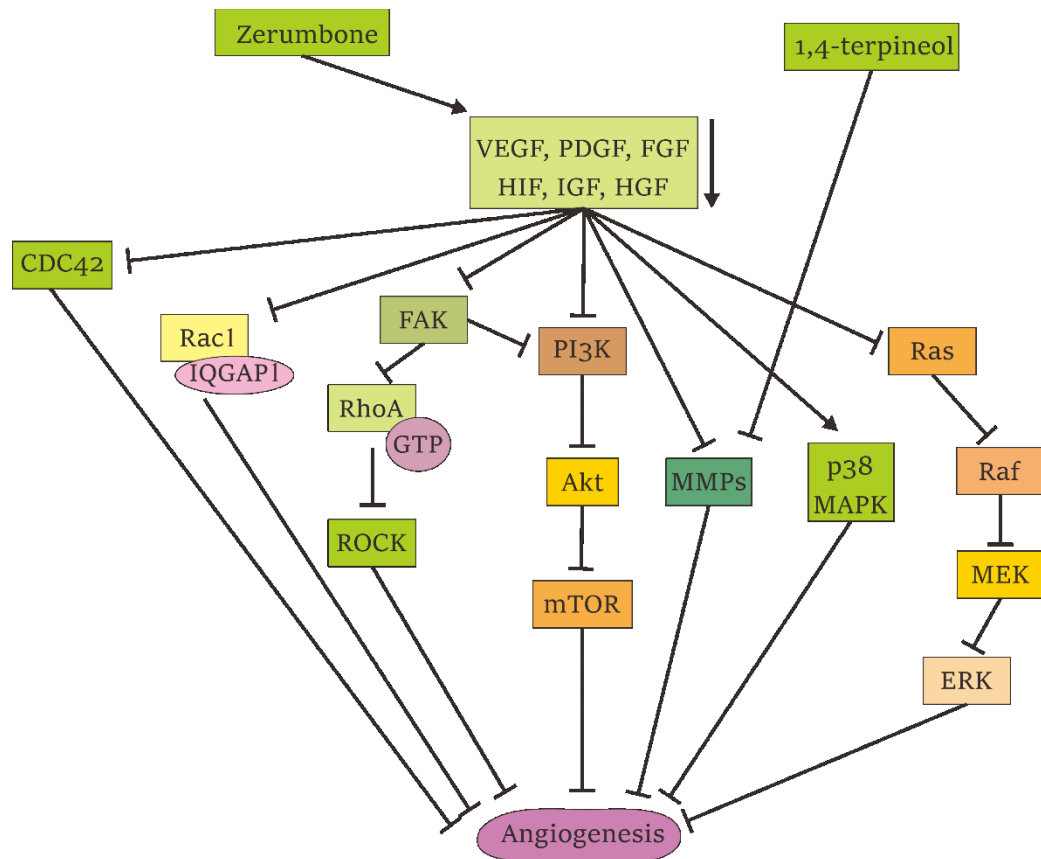
Kedua jalur (jalur intrinsik dan jalur ekstrinsik) akan bertemu pada titik yang sama yang disebut dengan jalur eksekusi yang menuju pada jalur akhir apoptosis (Leena Sankari *et al.*, 2012). Caspase-8 dan caspase-9 merupakan inisiator caspases sedangkan caspase-3, caspase-6 dan

caspase-7, Caspase-10, CAD (Caspase-activated DNase) dan PARP (Poly (ADP) -ribosa polimerase) dikategorikan sebagai efektor atau caspase eksekusi (Hu *et al.*, 2013; Hengartner, 2000). Aktivasi dari caspase eksekusi akan mengaktifkan endonuklease sitoplasma. Aktivasi dari endonuklease sitoplasma ini akan mendegradasi bahan-bahan nuklir serta protease yang diiringi dengan proses degradasi protein inti dan sitoskeletal. Dari semua caspase yang diaktifkan, caspase-3 merupakan yang paling penting. Caspase-3 mengaktifkan CAD endonuklease secara eksplisit yang menyebabkan terjadinya degradasi DNA kromosom didalam nukleus serta kondensasi kromatin (Elmore, 2007; Ghavami *et al.*, 2004). miR-200c yang diketahui sebagai miRNA yang dapat menekan tumor dengan menurunkan regulasi pada berbagai jenis kanker. EMT dan motilitas sel kanker akan dihambat oleh miR-200 melalui penekanan pada pensinyalan WNT / β -catenin. Penekanan didapat terjadi dengan dua cara, yakni dengan menargetkan faktor transkripsi EMT Zeb1 / 2 atau dengan langsung mengikat dan memblokir terjemahan mRNA β -catenin (Ghahhari and Babashah, 2015; Humphries and Yang, n.d.; Song *et al.*, 2015).

Mekanisme induksi apoptosis yang diinduksi oleh *zerumbone* terjadi pada kanker serviks, kanker usus besar, kanker hati, kanker lambung, kanker kulit, dan kanker payudara. *Zerumbone* pada sel kanker serviks mampu meningkatkan aktivitas dari caspase-3 dan regulasi ekspresi Bax serta menurunkan regulasi ekspresi Bcl-2 (Saranya *et al.*, 2017). Selain mekanisme tersebut *zerumbone* juga diketahui mampu meningkatkan ekspresi dari sitrokrom-c, caspase-3 dan caspase-9, menurunkan tingkat ekspresi Bcl-2 pada sel kanker hati (Lv *et al.*, 2018). Terjadinya down regulasi yang disebabkan oleh *zerumbone* pada NF- κ B juga akan menghambat kelangsungan hidup dari sel kanker hati (Samad *et al.*, 2018). *Zerumbone* juga diketahui dapat menurunkan Cyp A pada kanker lambung (Wang *et al.*, 2016). Aktivitas *zerumbone* juga mampu menurunkan regulasi fungsi mitokondria. Mitokondria merupakan sumber utama dari produksi ROS, rusaknya mitokondria dapat menyebabkan terjadinya peningkatan kadar ROS. *Zerumbone* juga menurunkan ekspresi mRNA TFAM yang menunjukkan jika *zerumbone* menghambat biogenesis dari mitokondria (Yan *et al.*, 2017) dan menurunkan β -catenin pada jalur WNT melalui miR-200c pada sel kanker usus besar (Dermani *et al.*, 2018). *Zerumbone* pada kanker usus besar diketahui menyebabkan terjadinya penghambatan TNF- α pada jalur TNF- α yang mengganggu proliferasi dari sel kanker usus besar (Singh *et al.*, 2018). Selain itu, *zerumbone* juga menginduksi apoptosis dengan menargetkan integrin $\alpha\beta$ 3 pada pemberian bersama dengan TP5-iRGD pada sel kanker payudara (Eid *et al.*, 2019). *1,4 terpineol* menginduksi apoptosis dengan meningkatkan level ROS pada kanker kolorektal (Nakayama *et al.*, 2017) dan menurunkan regulasi Bcl-2 dan survivin, aktivasi caspases 9 dan 3 pada kanker lambung (Lin *et al.*, 2012). *1,4-terpineol* juga menginduksi apoptosis pada sel kanker mesotheloma dan sel kanker kulit (Greay *et al.*, 2010). Selain itu, *1,4-terpineol* menginduksi

pelepasan sitokrom-c, aktivasi caspase-8 dan caspase-3, meningkatkan regulasi Bcl-2 dan Bcl-xL pada sel leukemia (Khaw-on and Banjerdpongchai, 2012) (Banjerdpongchai and Khaw-On, 2013) dan juga menginduksi apoptosis pada sel kanker hati (Liu et al., 2016).

3.2 Mekanisme Anti-angiogenesis Oleh Metabolit Bangle Hantu pada Sel Kanker



Gambar 3. Mekanisme Anti-angiogenesis Oleh 1,4-terpineol dan Zerumbone pada Sel Kanker (Pons-Cursach and Casanovas, 2017)

Efek inhibitor angiogenesis tidak memiliki aksi seluler yang sama. Ada banyak efek yang dihasilkan oleh inhibitor antiangiogenesis dan tidak semua efek memiliki relevansi terapi yang sama (Kamba and McDonald, 2007). Ada banyak faktor yang terlibat dalam proses angiogenesis, faktor-faktor tersebut dikategorikan menjadi faktor lingkungan, kimia, dan mekanik. Faktor lingkungan termasuk hipoksia atau peningkatan jumlah oksida nitrat akan diproduksi oleh EC yang akan merangsang pelepasan pemicu angiogenik. Sedangkan faktor mekanik yaitu hemodinamik dan tegangan geser akan merangsang perkembangan jaringan kolateral dan mempertahankan patensi pada pembuluh darah yang baru terbentuk. Mekanisme angiogenesis sebagian besar di modulasi oleh rangsangan kimiawi, seperti *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *fibroblast growth factor* (FGF), *hypoxia-inducible factor* (HIF), *insulin-like growth factor* (IGF), *platelet-derived growth factor* (PDGF), *angiopoietins* (Ang), *matrix metalloproteinase* (MMP), *tumor necrosis*

factor (TNF), *hepatocyte growth factor* (HGF), dan *transforming growth factor-beta* (TGF β) (Rust *et al.*, 2019; Kareva, 2018; Moraga *et al.*, 2017; Shoeibi *et al.*, 2018).

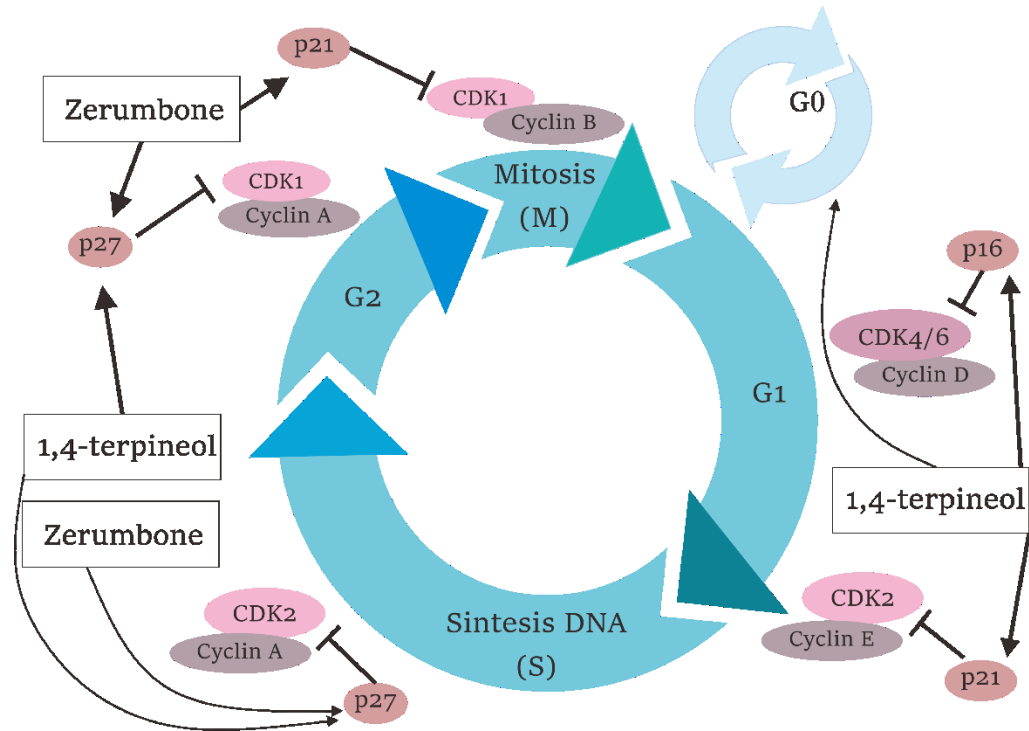
Proses angiogenik terjadi ketika sel kanker mengalami hipoksia (tingkat ketegangan O₂ kurang dari 5-10 mmHg) (De Palma *et al.*, 2017). Sel ini akan mengeluarkan molekul angiogenik termasuk faktor pertumbuhan, lipid bioaktif, sitokin, atau enzim pendegradasi matriks yang kemudian akan mengikat reseptor pada EC vaskular dari pembuluh darah yang berdekatan sehingga dapat membentuk pembuluh darah yang baru (Najafi *et al.*, 2019; Marmé, 2018; Ricciuti *et al.*, 2019). *Vascular endothelial growth factor* (VEGF) atau *vascular permeability factor* (VPF) merupakan faktor pertumbuhan angiogenik pengikat heparin yang banyak diekspresikan pada berbagai jenis tumor (Feng *et al.*, 1996). Jalur VEGF ini merupakan jalur yang terpenting dalam proses angiogenesis. VEGF dihasilkan oleh sel tumor dan stroma akan berinteraksi dengan reseptor Tirosin Kinase yang diekspresikan oleh EC sehingga akan mendorong proliferasi, migrasi, dan invasi yang mengarah pada proses angiogenesis (Hicklin and Ellis, 2005). VEGF yang telah mengikat reseptor dengan afinitas tinggi seperti (Flt-1 / VEGFR-1, Flk-1 / KDR / VEGFR-2) akan meningkatkan pembentukan *second messenger* melalui hidrolisis inositol sehingga akan menginduksi autofosforilasi reseptor di depan molekul yang menyerupai heparin. Selain itu, jalur transduksi sinyal metabolik fosfatidylinositol akan terbuka dan mengaktifkan MAP kinase dalam EC sehingga akan memberikan efek mitogenik (Ferrara, 2001; Doanes *et al.*, 1999). VEGF akan merangsang produksi EC melalui *urokinase-like plasminogen activator* (uPA) yang akan mengaktifkan plasminogen menjadi plasmin yang mampu memecah komponen ECM. uPA yang terikat pada uPAR juga dapat memediasi transduksi sinyal intraseluler pada ECs. uPAR yang dihasilkan dari ECs melalui fosforilasi protein adhesi fokal dan aktivasi MAP kinase akan mempengaruhi migrasi EC dan proliferasi (Tang *et al.*, 1998; Mandriota *et al.*, 1995). VEGF juga menunjukkan efek angiogeniknya melalui induksi $\alpha_1\beta_1$, $\alpha_2\beta_1$, dan $\alpha_v\beta_1$ -integrin yang akan mendorong terjadinya migrasi sel, proliferasi dan reorganisasi matriks (Senger *et al.*, 1997). Selain itu, efek migrasi VEGF pada EC akan timbul sebagai akibat dari aktivasi pada jalur PI3K/Akt melalui fosforilasi yang bergantung pada aktivasi Akt dan eNOS (endotelial nitric oxide synthase) (Dimmeler *et al.*, 2000). Akt akan mengontrol sintesis protein dan pertumbuhan sel melalui fosforilasi target mamalia rapamycin (mTOR). Aktivasi jalur PI3K / AKT / mTOR dapat meningkatkan sekresi VEGF (Karar and Maity, 2011). VEGF-A yang telah mencapai konsentrasi maksimum diujung depan tunas vaskular akan mengikat VEGFR-2 sehingga dapat menginduksi migrasi pada ujung EC. VEGFR yang telah aktif ini akan mengaktifkan jalur-jalur yang terlibat dalam proses proliferasi dan kelangsungan hidup sel, penataan ulang sitoskeleton dan permeabilitas vaskular. Terlibatnya molekul pensinyalan tambahan seperti ligan delta 4 akan mengontrol fenotipe

pada ujung sel dan Ang2 akan mendestabilisasi sambungan pada EC (De Palma *et al.*, 2017; Ricciuti *et al.*, 2019). MMPs yang dilepaskan oleh EC yang aktif akan medegradasi membran basal endotel dan matriks ekstraseluler, Hal ini akan memicu sekresi FGF-2, PDGF, dan TGF yang merupakan faktor pertumbuhan angiogenik. Pelepasan akan menyebabkan fibroblas residen mengalami aktivitas proliferasi yang lebih tinggi disebabkan perubahan fenotipe serta merangsang terjadinya angiogenesis dan metastasis melalui produksi MMPs dan PDGF-C. Selain itu, sejumlah besar dari VEGF, FGF-2, MMPs, PDGF, TNF dan spesies oksigen reaktif dapat di induksi akibat lingkungan mikro dari tumor yang mendorong diferensiasi makrofag tipe II (Ricciuti *et al.*, 2019; Feng *et al.*, 2017). VEGF juga dapat merangsang angiogenesis dengan bergantung pada Rho GTPase. VEGFA/ VEGF2 akan menstimulasi RhoA, CDC42, dan Rac1 yang akan mengarah pada perkembangan vaskular dan pembentukan struktur migrasi dari sitoplasma (El Baba *et al.*, 2020). Fosforilasi VEGFA akan menghasilkan Rac1 yang membentuk kompleks dengan protein 1 yang menyerupai pengaktifan GTPase Ras (IQGAP1). Rac1 akan distabilkan dan meningkatkan konsentrasi bentuk terikat GTP Rac1. Hal ini akan menekan peranan Rac 1 yang mengatur proliferasi EC, migrasi, permeabilitas, dan angiogenesis (Yamazaki *et al.*, 2003; Yamaoka-Tojo *et al.*, 2004). Penurunan regulasi protein Rac1 akan menghambat proliferasi dan aktivitas invasi sel (Xu *et al.*, 2013).

Mekanisme anti-angiogenesis dapat dilakukan dengan menghambat faktor-faktor yang terlibat didalamnya. Pons-Cursach and Casanovas (2017) menyatakan jika jalur VEGF dalam angiogenesis dapat diblokir dengan melakukan penghambatan terhadap ligan VEGF atau menghambat VEGFR sehingga proses angiogenesis tidak akan terjadi. Selain itu, penghambatan terhadap TK inhibitor akan menghambat jalur pensinyalan *fibrosarcoma kinase* (RAF kinase) yang dipercepat, menghambat komponen penting dari jalur pensinyalan RAF/MAPK/ERK kinase (MEK) atau ekstraseluler signal-regulated kinase (ERK) yang mampu mengontrol pembelahan dan proliferasi sel, serta menghambat VEGFR-2 dan Jalur pensinyalan reseptor-beta PDGF (PDGFRB) yang menghalangi proses angiogenesis (Kelly *et al.*, 2010). Berbagai efek anti-angiogenesis di induksi oleh zerumbone diantaranya ialah melalui penghambatan jalur FAK/AKT/ROCK pada kanker paru-paru (Kang *et al.*, 2016) dan penghambatan produksi dari ekspresi MMP-2, MMP-9 dan VEGF pada sel kanker serviks (Saranya *et al.*, 2017). Selain itu, zerumbone juga menekan ekspresi dari MMP-2 dan MMP-9 serta menonaktifkan ERK dan mengaktifkan p38 MAPK pada sel kanker hati (Lv *et al.*, 2018). Zerumbone juga mampu melakukan penghambatan pada jalur CXCR4-RhoA yang berhubungan dengan inaktivasi pada PI3K-mTOR dengan mengurangi fosforilasi pada protein kinase Akt dan S6 pada kanker mulut (Zainal *et al.*, 2018). Mekanisme lain dari zerumbone pada anti-angiogenesis adalah menginduksi penurunan regulasi protein Rac1 pada

kanker esofagus (Wang *et al.*, 2019). 1,4-terpineol menurunkan potensial membran mitokondria (MMP) pada sel kanker lambung (Lin *et al.*, 2012) dan menginduksi nekrosis pada sel kanker kulit (Greay *et al.*, 2010).

3.3 Mekanisme Penghambatan Siklus Sel Oleh Metabolit Bangle Hantu pada Sel Kanker



Gambar 4. Mekanisme Penghambatan Siklus Sel Oleh 1,4-terpineol dan Zerumbone pada Sel Kanker (Jingwen *et al.*, 2017)

Siklus sel terdiri atas dua fase yang berbeda, yakni mitosis (M), yang merupakan suatu fase di mana sel mengalami pembelahan sel, dan interfase. Interfase terdiri dari fase G1 (sintesis pra-DNA), S (sintesis DNA), dan G2 (pra-pembelahan). Setelah interfase, sel kembali ke fase G0 (diam). Mayoritas sel yang berada pada fase G0 tidak mengalami pertumbuhan atau proliferasi sehingga digunakan untuk mendeskripsikan suatu sel yang tidak berada dalam siklus sel namun tidak berpotensi untuk melakukan pembelahan. Sel akan memasuki fase G1 yang merupakan langkah pertama dalam perkembangan siklus sel dari fase G0 jika sel sedang berkembang biak maupun diaktifkan dengan adanya rangsangan mitogenik. Fase S akan mensintesis DNA dan memiliki kandungan DNA antara 2N dan 4N. Sel dapat memasuki fase G2 dan dipersiapkan ke fase M jika kromosom DNA di duplikasi dengan benar, yakni di mana sel dapat membelah menjadi dua sel anak yang terpisah (Norbury and Nurse, 1992; Jingwen *et al.*, 2017).

Tahap dalam siklus sel diatur oleh CDK yang merupakan familiki serin/treonin protein kinase, dan *cyclins* yang pada gilirannya siklus sel akan dihambat oleh CKI (Malumbres and Barbacid, 2005; Malumbres, 2011; Besson *et al.*, 2008). Kompleks yang terjadi antara CDK-*cyclin*

adalah pusat dari pengaturan perkembangan siklus sel yang akan mentransduksi isyarat ekstraseluler, seperti faktor pertumbuhan dan keberadaan nutrisi ke sel (Lapenna and Giordano, 2009). *Cyclin* tipe D (D1, D2, dan D3) berkaitan dengan CDK4 / 6 dan penting digunakan untuk masuk ke fase G1 (Sherr and Roberts, 2004). Selain itu, *Cyclin* E juga penting digunakan pada fase G1. Hal ini berkaitan dengan CDK2 yang berguna dalam pengaturan fase G1 akhir dan induksi sintesis DNA pada fase S awal (Ohtsubo *et al.*, 1995). Kompleks dari *cyclin* E/CDK2 sangat penting dalam transisi pada fase G1/S. *Cyclin* A akan menggantikan *cyclin* E sebagai partner CDK2 yang kemudian akan mengontrol sintesis dan replikasi DNA pada fase S (Ferguson and Maller, 2010). *Cyclin* A ini akan berkaitan dengan CDK 1 untuk mendorong memasuki fase M. CDK1 juga akan berasosiasi dengan kinase lain, seperti polo-like kinases (Plks) dan aurora yang akan mendorong transisi dari fase G2 ke fase M sehingga akan memberikan kontribusi pada perkembangan mitosis dalam pembelahan sel (Archambault and Glover, 2009; Barr and Gergely, 2007). *Cyclin* B akan menggantikan peran *cyclin* A pada fase G2 sehingga terjadi kompleks *cyclin* B/CDK1 yang akan memicu terjadinya mitosis (Ito, 2000).

Kompleks CDK-*cyclin* dapat mengatur aktivitas dari CDK baik aktivitas positif maupun negatif. CKI terdiri atas 2 famili yang berbeda, yakni: famili INK4 dan famili Cip/Kip19 (Chim *et al.*, 2006). CDK4 dan CDK6 akan dinonaktifkan secara khusus oleh p16 (INK4a), p15 (INK4b), p18 (INK4c), dan p19 (INK4d). Hal ini akan mencegah kombinasi kedua famili dengan *cyclin* tipe-D (Cánepa *et al.*, 2007). Kompleks heterotrimik akan terbentuk antara p21 (Cip1), p27 (Kip1), dan p57 (Kip2) dengan kompleks *cyclin*-D, *cyclin*-E, dan *cyclin*-A-dependent kinase (Ullah *et al.*, 2009). Protein p16 kan menghambat CDK4/6-*cyclin* D sehingga dapat mencegah terjadinya fosforilasi protein Rb yang akan memicu penghentian siklus sel pada fase G1. Sel yang tidak mengekspresikan p16 akan dilanjutkan tanpa diperiksa melalui fase G1. Protein p16 merupakan protein yang di kodekan oleh lokus ARF-INK4, yang mana juga mengkodekan p19 (ARF). P19 berkontribusi dalam stabilisasi penekan tumor p53 (Zhang *et al.*, 1998). P53 yang telah di stabilkan akan memberikan faktor transkripsinya dan mengarahkan pada peningkatan regulasi CKI (Koutsodontis *et al.*, 2001). Selain itu, adanya protein p21 juga dapat mengikat antigen inti sel yang dapat berkembang biak (PCNA) yang akan menyebabkan penghambatan sintesis DNA (Law *et al.*, 2006).

Fosforilasi Rb dan sekuestrasi p21 dan p27 pada fase G1 akan menyebabkan CDK4/6-*cyclin* D meningkatkan perkembangan siklus sel. Hal ini akan membantu pelepasan kompleks CDK2-*cyclin* E dan meningkatkan aktivitas CDK2 kinase (Kudo *et al.*, 2005; Blain, 2008). Kompleks CDK2-*cyclin* E akan memfosforilasi p27 yang merupakan inhibitorynya sehingga memicu degradasinya oleh kompleks protein-ubiquitin-ligase Skp1/Cul1/F-box (Sheaff *et al.*, 1997;

Massagué, 2004). Sinyal antimitogenik seperti transforming growth factor- β akan mencegah terjadinya sintesis *cyclin* D dan meningkatkan INK4 yang akan mengikat CDK 4/6 serta menghasilkan redistribusi -27 ke kompleks CDK2-*cyclin* E untuk mencegah fosforilasi Rb yang menyebabkan pemblokiran perkembangan siklus sel. Adanya kerusakan DNA atau stres metabolik akan menyebabkan p53 mengaktifkan p21 secara transkripsi, yang pada gilirannya akan menghambat aktivitas CDK2 dan CDK4 sehingga dapat menahan fase G1 pada sel mamalia (Blain, 2008; El-deiry *et al.*, 1993). Mekanisme ini diinduksi oleh zerumbone dengan menahan pada fase S dan G2 / M dari siklus sel kanker laring (Jegannathan *et al.*, 2016) dan juga augmented blok mitosis pada sel kanker serviks (Ashraf *et al.*, 2018). 1,4-terpineol menghambat perkembangan siklus sel fase S pada sel kanker lambung serta menahan perkembangan siklus sel fase G0/G1 pada sel kanker payudara dan sel kanker prostat (Liu *et al.*, 2009). 1,4-terpineol juga menahan siklus sel pada fase G1 dan fase S pada kanker mesothelioma dan menahan fase S pada kanker kulit (Greay *et al.*, 2010). Selain itu, 1,4-terpineol menghambat fragmentasi DNA migrasi sel dan menghambat siklus sel fase sub-G1 pada sel kanker hati (Liu *et al.*, 2016).

4. PENUTUP

Berdasarkan literature review tersebut dapat disimpulkan jika aktivitas antikanker bangle hantu diperoleh dari hasil isolat protease sistein dan juga metabolit yang dihasilkan dari ekstraksi bangle hantu. Metabolit tersebut diketahui adalah 1,4-terpineol dan zerumbone. 1,4-terpineol dan zerumbone pada tanaman lain memiliki mekanisme antikanker melalui: (1) induksi apoptosis, (2) anti-angiogenesis, dan (3) penghambatan siklus sel.

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut terkait aktivitas antikanker bangle hantu guna mengetahui mekanisme antikankernya secara langsung.

DAFTAR PUSTAKA

- Al-Zubairi A.S., 2018, Anti-proliferative activity of zerumbone against tumour cell lines, *OnLine Journal of Biological Sciences*, 18 (2), 123–129.
- Archambault V. and Glover D.M., 2009, Polo-like kinases: Conservation and divergence in their functions and regulation, *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 10 (4), 265–275.
- Ashraf S.M., Sebastian J. and Rathinasamy K., 2018, Zerumbone, a cyclic sesquiterpene, exerts antimitotic activity in HeLa cells through tubulin binding and exhibits synergistic activity with vinblastine and paclitaxel, *Cell Proliferation*, 52 (2), 1–17.
- El Baba N., Farran M., Khalil E.A., Jaafar L., Fakhoury I. and El-Sibai M., 2020, The Role of Rho GTPases in VEGF Signaling in Cancer Cells, *Analytical Cellular Pathology*, 2020
- Bakre M.M., Zhu Y., Yin H., Burton D.W., Terkeltaub R., Deftos L.J. and Varner J.A., 2002,

- Parathyroid hormone-related peptide is a naturally occurring protein kinase A-dependent angiogenesis inhibitor, *Nature Medicine*, 8 (9), 995–1003.
- Banjerdpongchai R. and Khaw-On P., 2013, Terpinen-4-ol induces autophagic and apoptotic cell death in human leukemic HL-60 cells, *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 14 (12), 7537–7542.
- Barr A.R. and Gergely F., 2007, Aurora-A: The maker and breaker of spindle poles, *Journal of Cell Science*, 120 (17), 2987–2996.
- Besson A., Dowdy S.F. and Roberts J.M., 2008, CDK Inhibitors: Cell Cycle Regulators and Beyond, *Developmental Cell*, 14 (2), 159–169.
- Blain S.W., 2008, Switching cyclin D-Cdk4 kinase activity on and off, *Cell Cycle*, 7 (7), 892–898.
- Bredesen D.E., Rao R. V. and Mehlen P., 2006, Cell death in the nervous system, *Nature*, 443 (7113), 796–802. Terdapat di: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf>.
- Cancer I.A. for R. on and Organization W.H., 2020, World - Global Cancer Observatory, *Globocan 2020*, 419, 1–2.
- Cánepa E.T., Scassa M.E., Ceruti J.M., Marazita M.C., Carcagno A.L., Sirkin P.F. and Ogara M.F., 2007, INK4 proteins, a family of mammalian CDK inhibitors with novel biological functions, *IUBMB Life*, 59 (7), 419–426.
- Chim C.S., Fung T.K., Wong K.F., Lau J.S., Law M. and Liang R., 2006, Methylation of INK4 and CIP/KIP families of cyclin-dependent kinase inhibitor in chronic lymphocytic leukaemia in Chinese patients, *Journal of Clinical Pathology*, 59 (9), 921–926.
- Chowdhury I., Tharakan B. and Bhat G.K., 2008, Caspases - An update, *Comparative Biochemistry and Physiology - B Biochemistry and Molecular Biology*, 151 (1), 10–27.
- Circu M.L. and Aw T.Y., 2010, Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis, *Free Radical Biology and Medicine*, 48 (6), 749–762. Terdapat di: <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2009.12.022>.
- Dermani F.K., Amini R., Saidijam M., Pourjafar M., Saki S. and Najafi R., 2018, Zerumbone inhibits epithelial-mesenchymal transition and cancer stem cells properties by inhibiting the β -catenin pathway through miR-200c, *Journal of Cellular Physiology*, 233 (12), 9538–9547.
- Dickinson B.C. and Chang C.J., 2011, Chemistry and biology of reactive oxygen species in signaling or stress responses, *Nature Chemical Biology*, 7 (8), 504–511. Terdapat di: <http://dx.doi.org/10.1038/nchembio.607>.
- Dimmeler S., Dernbach E. and Zeiher A.M., 2000, Phosphorylation of the endothelial nitric oxide synthase at Ser-1177 is required for VEGF-induced endothelial cell migration, *FEBS Letters*, 477 (3), 258–262.
- Doanes A.M., Hegland D.D., Sethi R., Kovesdi I., Bruder J.T. and Finkel T., 1999, VEGF stimulates MAPK through a pathway that is unique for receptor tyrosine kinases, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 255 (2), 545–548.
- Eid E.E.M., Abdul A.B., Suliman F.E.O., Sukari M.A., Rasedee A. and Fatah S.S., 2011, Characterization of the inclusion complex of zerumbone with hydroxypropyl- β -cyclodextrin, *Carbohydrate Polymers*, 83 (4), 1707–1714. Terdapat di: <http://dx.doi.org/10.1016/j.carbpol.2010.10.033>.
- Eid E.E.M., Alanazi A.S., Koosha S., Alrasheedy A.A., Azam F., Taban I.M., Khalilullah H., Al-

- Qubaisi M.S. and Alshawsh M.A., 2019, Zerumbone induces apoptosis in breast cancer cells by targeting $\alpha v\beta 3$ integrin upon co-administration with TP5-iRGD Peptide, *Molecules*, 24 (14).
- El-deiry W.S., Tokino T., Velculescu V.E., Levy D.B., Parsons R., Trent J.M., Lin D., Mercer W.E., Kinzler K.W. and Vogelstein B., 1993, WAF1, a Potential Mediator of p53 Tumor Suppression, *Cell*, 75, 817–825.
- Elmore S., 2007, Apoptosis: A Review of Programmed Cell Death, *Toxicologic Pathology*, 35 (4), 495–516.
- Fadeel B. and Orrenius S., 2005, Apoptosis: A basic biological phenomenon with wide-ranging implications in human disease, *Journal of Internal Medicine*, 258 (6), 479–517.
- Fan T.J., Han L.H., Cong R.S. and Liang J., 2005, Caspase family proteases and apoptosis, *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, 37 (11), 719–727.
- Feng D., Nagy J.A., Hipp J., Dvorak H.F. and Dvorak A.M., 1996, Vesiculo-vacuolar organelles and the regulation of venule permeability to macromolecules by vascular permeability factor, histamine, and serotonin, *Journal of Experimental Medicine*, 183 (5), 1981–1986.
- Feng T., Yu H., Xia Q., Ma Y., Yin H., Shen Y. and Liu X., 2017, Cross-talk mechanism between endothelial cells and hepatocellular carcinoma cells via growth factors and integrin pathway promotes tumor angiogenesis and cell migration, *Oncotarget*, 8 (41), 69577–69593.
- Ferguson R.L. and Maller J.L., 2010, Centrosomal Localization of Cyclin E-Cdk2 Is Required for Initiation of DNA Synthesis, *Current Biology*, 20 (9), 856–860. Terdapat di: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cub.2010.03.028>.
- Ferrara N., 2001, Invited Review: Role of vascular endothelial growth factor in regulation of physiological angiogenesis, *American Physiological Society*, 280, C1358–C1366.
- Ghahhari N.M. and Babashah S., 2015, Interplay between microRNAs and WNT/ β -catenin signalling pathway regulates epithelial-mesenchymal transition in cancer, *European Journal of Cancer*, 51 (12), 1638–1649. Terdapat di: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2015.04.021>.
- Ghavami S., Kerkhoff C., Los M., Hashemi M., Sorg C. and Karami-Tehrani F., 2004, Mechanism of apoptosis induced by S100A8/A9 in colon cancer cell lines: the role of ROS and the effect of metal ions, *Journal of Leukocyte Biology*, 76 (1), 169–175.
- Ghobrial I.M., Witzig T.E. and Adjei A.A., 2005, Targeting apoptosis pathways in cancer - Letter, *Cancer Prevention Research*, 55, 178–194.
- Girisa S., Shabnam B., Monisha J., Fan L., Halim C.E., Arfuso F., Ahn K.S., Sethi G. and Kunnumakkara A.B., 2019, Potential of zerumbone as an anti-cancer agent, *Molecules*, 24 (4), 1–20.
- Greay S.J., Ireland D.J., Kissick H.T., Levy A., Beilharz M.W., Riley T. V. and Carson C.F., 2010, Induction of necrosis and cell cycle arrest in murine cancer cell lines by Melaleuca alternifolia (tea tree) oil and terpinen-4-ol, *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 65 (5), 877–888.
- Guicciardi M.E. and Gores G.J., 2009, Life and death by death receptors, *The FASEB Journal*, 23 (6), 1625–1637.
- Hasanah S.N. and Widowati L., 2016, Jamu Pada Pasien Tumor/Kanker sebagai Terapi Komplementer, *Jurnal Kefarmasian Indonesia*, 6 (1), 49–59.
- Hashemi M., Karami-Tehrani F. and Ghavami S., 2004, Cytotoxicity effect of cladribine on the MCF-7 human breast cancer cell line, *Iranian Biomedical Journal*, 8 (1), 7–12.

- Hengartner M.O., 2000, The biochemistry of apoptosis : Abstract : Nature, *Nature*, 407 (6805), 770–776. Terdapat di: <http://www.nature.com/doi/10.1038/35037710%5Cnpapers2://publication/doi/10.1038/35037710>.
- Hicklin D.J. and Ellis L.M., 2005, Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis, *Journal of Clinical Oncology*, 23 (5), 1011–1027.
- Hu Q., Wu D., Chen W., Yan Z. and Shi Y., 2013, Proteolytic processing of the caspase-9 zymogen is required for apoptosome-mediated activation of caspase-9, *Journal of Biological Chemistry*, 288 (21), 15142–15147.
- Humphries B. and Yang C., The MicroRNA-200 Family: Small Molecule With Novel Roles in Cancer Development, Progression, and Therapy, *Impact Journal*, 5 (9)
- Indonesia M. of H.R. of R., 2015, Data dan Informasi Kesehatan Situasi Penyakit Kanker, *Buletin Kanker*, (1), 1–5.
- International Agency for Research on Cancer (IARC), 2020, Indonesia - Global Cancer Observatory, *Globocan 2020*, 858, 1–2.
- Ismail N.I., Othman I., Abas F., Lajis N.H. and Naidu R., 2019, *Mechanism of apoptosis induced by curcumin in colorectal cancer*,
- Ito M., 2000, Factors controlling cyclin B expression, *Plant Molecular Biology*, 43 (5–6), 677–690.
- Jegannathan S.D., Arul S. and Dayalan H., 2016, Zerumbone, a Sesquiterpene, Controls Proliferation and Induces Cell Cycle Arrest in Human Laryngeal Carcinoma Cell Line Hep-2, *Nutrition and Cancer*, 68 (5), 865–872.
- Jin Z. and El-Deiry W.S., 2005, Overview of cell death signaling pathways, *Cancer Biology and Therapy*, 4 (2), 147–171.
- Jingwen B., Yaochen L. and Guojun Z., 2017, Cell cycle regulation and anticancer drug discovery, *Cancer Biology & Medicine*, 14 (4), 348.
- Kamba T. and McDonald D.M., 2007, Mechanisms of adverse effects of anti-VEGF therapy for cancer, *British Journal of Cancer*, 96 (12), 1788–1795.
- Kang C.G., Lee H.J., Kim S.H. and Lee E.O., 2016, Zerumbone Suppresses Osteopontin-Induced Cell Invasion Through Inhibiting the FAK/AKT/ROCK Pathway in Human Non-Small Cell Lung Cancer A549 Cells, *Journal of Natural Products*, 79 (1), 156–160.
- Kang I., Chu C.T. and Kaufman B.A., 2018, The mitochondrial transcription factor TFAM in neurodegeneration: emerging evidence and mechanisms, *FEBS Letters*, 592 (5), 793–811.
- Karar J. and Maity A., 2011, PI3K/AKT/mTOR Pathway in Angiogenesis, *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 4 (December), 1–8.
- Kareva I., 2018, Angiogenesis and angiogenesis inhibitors in brain tumors, Dalam *Understanding Cancer from a Systems Biology Point of View*, Academic Press, Cambridge, MA, USA, pp. 45–60.
- Karnchanatat A., Tiengburanatam N., Boonmee A., Puthong S. and Sangvanich P., 2011, Zingipain, a cysteine protease from Zingiber ottensii valetton rhizomes with antiproliferative activities against fungi and human malignant cell lines, *Preparative Biochemistry and Biotechnology*, 41 (2), 138–153.
- Kelly R.J., Darnell C. and Rixe O., 2010, Target inhibition in antiangiogenic therapy a wide spectrum of selectivity and specificity, *Cancer Journal*, 16 (6), 635–642.

- Khammaneejan O., Jaratsittisin J., Roytrakul S., Nimlamool W., Okonoki S., Wikan N. and Smith D.R., 2020, Anti-proliferative Activity of Zingiberaceae Crude Extracts against Human Embryonic Kidney Cell Line (HEK 293T/17), *Journal of Chemical Information and Modeling*, 404–411.
- Khaw-on P. and Banjerdpongchai R., 2012, Induction of intrinsic and extrinsic apoptosis pathways in the human leukemic MOLT-4 cell line by terpinen-4-ol, *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 13 (7), 3073–3076.
- Kim R., 2005, Recent advances in understanding the cell death pathways activated by anticancer therapy, *Cancer*, 103 (8), 1551–1560.
- Kim S., Bakre M., Yin H. and Varner J.A., 2002, Inhibition of endothelial cell survival and angiogenesis by protein kinase A, *Journal of Clinical Investigation*, 110 (7), 933–941.
- Koutsodontis G., Tentes I., Papakosta P., Moustakas A. and Kardassis D., 2001, Sp1 Plays a Critical Role in the Transcriptional Activation of the Human Cyclin-dependent Kinase Inhibitor p21WAF1/Cip1 Gene by the p53 Tumor Suppressor Protein, *Journal of Biological Chemistry*, 276 (31), 29116–29125.
- Kudo Y., Kitajima S., Ogawa I., Miyauchi M. and Takata T., 2005, Down-regulation of Cdk inhibitor p27 in oral squamous cell carcinoma, *Oral Oncology*, 41 (2), 105–116.
- Lapenna S. and Giordano A., 2009, Cell cycle kinases as therapeutic targets for cancer, *Nature Reviews Drug Discovery*, 8 (7), 547–566.
- Law M., Forrester E., Chytil A., Corsino P., Green G., Davis B., Rowe T. and Law B., 2006, Rapamycin disrupts cyclin/cyclin-dependent kinase/p21/proliferating cell nuclear antigen complexes and cyclin D1 reverses rapamycin action by stabilizing these complexes, *Cancer Research*, 66 (2), 1070–1080.
- Leena Sankari S., Masthan K.M.K., Aravindha Babu N., Bhattacharjee T. and Elumalai M., 2012, Apoptosis in cancer - an update, *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 13 (10), 4873–4878.
- Lin C.C., Wu C.S., Chen Y.J., Chen J.J.W., Shieh J.J., Huang C.H., Lin P.S., Chang G.C. and Chang J.T., 2012, Terpinen-4-ol induces apoptosis in human nonsmall cell lung cancer in vitro and in vivo, *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 2012
- Liu S., Zhao Y., Cui H.F., Cao C.Y. and Zhang Y.B., 2016, 4-Terpineol exhibits potent in vitro and in vivo anticancer effects in Hep-G2 hepatocellular carcinoma cells by suppressing cell migration and inducing apoptosis and sub-G1 cell cycle arrest, *Journal of B.U.ON.*, 21 (5), 1195–1202.
- Liu X., Zu Y., Fu Y., Yao L., Gu C., Wang W. and Efferth T., 2009, Antimicrobial activity and cytotoxicity towards cancer cells of *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil, *European Food Research and Technology*, 229 (2), 247–253.
- Los M., Craen M. Van de, Penning L.C., Schenk H., Westendorp M., Baeuerle P.A., DrÖge W., Krammer P.H., Fiers W. and Schulze-Osthoff K., 1995, Requirement of an ICE/CED-3 protease for Fas/APO-1-mediated apoptosis, *Nature*, 375 (6526), 81–83.
- Lv T., Zhang W. and Han X., 2018, Zerumbone suppresses the potential of growth and metastasis in hepatoma HepG2 cells via the MAPK signaling pathway, *Oncology Letters*, 15 (5), 7603–7610.
- Malumbres M., 2011, Physiological relevance of cell cycle kinases, *Physiological Reviews*, 91 (3), 973–1007.

- Malumbres M. and Barbacid M., 2005, Mammalian cyclin-dependent kinases, *Trends in Biochemical Sciences*, 30 (11), 630–641.
- Mandriota S.J., Seghezzi G., Vassalli J.D., Ferrara N., Wasi S., Mazziere R., Mignatti P. and Pepper M.S., 1995, Vascular endothelial growth factor increases urokinase receptor expression in vascular endothelial cells, *Journal of Biological Chemistry*, 270 (17), 9709–9716.
- Marliani L., Subarnas A., Moelyono M.W., Halimah E., Pratiwi F.W. and Suhardiman A., 2018, Essential Oil components of leaves and rhizome of zingiber ottensii val. from Bandung, Indonesia, *Research Journal of Chemistry and Environment*, 22 (Special Issue 1), 54–57.
- Marmé D., 2018, Tumor Angiogenesis: A Key Target for Cancer Therapy, *Oncology Research and Treatment*, 41 (4), 164.
- Massagué J., 2004, G1 cell-cycle control and cancer, *Nature*, 432 (7015), 298–306.
- Medema J.P., Scaffidi C., Kischkel F.C., Shevchenko A., Mann M., Krammer P.H. and Peter M.E., 1997, FLICE is activated by association with the CD95 death-inducing signaling complex (DISC), *EMBO Journal*, 16 (10), 2794–2804.
- Meisarani A. and Ramadhania Z.M., 2018, Kandungan Senyawa Kimia dan Bioaktivitas Malaleuca leucadendron Linn, *Farmaka*, 14 (2), 213–221.
- Moraga A., Lao K.H. and Zeng L., 2017, Angiogenesis and Cardiovascular Diseases: The Emerging Role of HDACs, *Physiologic and Pathologic Angiogenesis - Signaling Mechanisms and Targeted Therapy*
- Najafi M., Goradel N.H., Farhood B., Salehi E., Solhjoo S., Toolee H., Kharazinejad E. and Mortezaee K., 2019, Tumor microenvironment: Interactions and therapy, *Journal of Cellular Physiology*, 234 (5), 5700–5721.
- Nakamura Y., Yoshida C., Murakami A., Ohigashi H., Osawa T. and Uchida K., 2004, Zerumbone, a tropical ginger sesquiterpene, activates phase II drug metabolizing enzymes, *FEBS Letters*, 572 (1–3), 245–250.
- Nakayama K., Murata S., Ito H., Iwasaki K., Villareal M.O., Zheng Y.W., Matsui H., Isoda H. and Ohkohchi N., 2017, Terpinen-4-ol inhibits colorectal cancer growth via reactive oxygen species, *Oncology Letters*, 14 (2), 2015–2024.
- National Center for Biotechnology Information, 2021, PubChem Compound Summary for CID 11230, Terpinen-4-ol, Terdapat di: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Terpinen-4-ol#section=2D-Structure> [Diakses pada February 20, 2021].
- Norbury C. and Nurse P., 1992, Animal cell cycles and their control, *Annual Review of Biochemistry*, 61, 441–470.
- Ohtsubo M., Theodoras A.M., Schumacher J., Roberts J.M. and Pagano M., 1995, Human cyclin E, a nuclear protein essential for the G1-to-S phase transition., *Molecular and Cellular Biology*, 15 (5), 2612–2624.
- Orrenius S., Gogvadze V. and Zhivotovsky B., 2015, Calcium and mitochondria in the regulation of cell death, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 460 (1), 72–81. Terdapat di: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.01.137>.
- De Palma M., Biziato D. and Petrova T. V., 2017, Microenvironmental regulation of tumour angiogenesis, *Nature Reviews Cancer*, 17 (8), 457–474. Terdapat di: <http://dx.doi.org/10.1038/nrc.2017.51>.
- Paper C. and Sinaga E., 2016, ANTICANCER ACTIVITY OF BANGLE HANTU (Zingiber

ottensii Val .) RHIZOMES ON BREAST CANCER CELL LINES MCF-7 ANTICANCER ACTIVITY OF BANGLE HANTU (Zingiber ottensii Val .) RHIZOMES ON BREAST, , (February)

- Pons-Cursach R. and Casanovas O., 2017, Mechanisms of Anti-Angiogenic Therapy, *Tumor Angiogenesis: A Key Target for Cancer Therapy*, 183–208.
- Porter A.G. and Jänicke R.U., 1999, Emerging roles of caspase-3 in apoptosis, *Cell Death and Differentiation*, 6 (2), 99–104.
- Rana V.S., Verdeguer M. and Blazquez M.A., 2012, Chemical composition of the essential oil of Zingiber zerumbet var. darcy, *Natural Product Communications*, 7 (10), 1369–1370.
- RI K., 2015, Stop Kanker : Situasi Penyakit Kanker, *Info Datin*
- Ricciuti B., Foglietta J., Bianconi V., Sahebkar A. and Pirro M., 2019, *Enzymes involved in tumor-driven angiogenesis: A valuable target for anticancer therapy*, Elsevier Ltd. Terdapat di: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semcancer.2017.11.005>.
- Rust R., Gantner C. and Schwab M.E., 2019, Pro-and antiangiogenic therapies: Current status and clinical implications, *FASEB Journal*, 33 (1), 34–48.
- Samad N.A., Abdul A.B., Rahman H.S., Rasedee A., Ibrahim T.A.T. and Yeap S.K., 2018, Zerumbone Suppresses Angiogenesis in HepG2 Cells through Inhibition of Matrix Metalloproteinase-9, Vascular Endothelial Growth Factor, and Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Expressions, *Pharmacognosy Magazine*, 13 (52), S731-736.
- Saranya J., Dhanya B.P., Greeshma G., Radhakrishnan K. V. and Priya S., 2017, Effects of a new synthetic zerumbone pendant derivative (ZPD) on apoptosis induction and anti-migratory effects in human cervical cancer cells, *Chemico-Biological Interactions*, 278, 32–39. Terdapat di: <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2017.10.006>.
- Senger D.R., Claffey K.P., Benes J.E., Perruzzi C.A., Sergiou A.P. and Detmar M., 1997, Angiogenesis promoted by vascular endothelial growth factor: Regulation through $\alpha 1\beta 1$ and $\alpha 2\beta 1$ integrins, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94 (25), 13612–13617.
- Shapira S., Pleban S., Kazanov D., Tirosh P. and Arber N., 2016, Terpinen-4-ol: A novel and promising therapeutic agent for human gastrointestinal cancers, *PLoS ONE*, 11 (6), 1–13.
- Sheaff R.J., Groudine M. and Roberts J.M., 1997, Cyclin E-CDK2 is a regulator of p27 Kip1, , 1464–1478.
- Sherr C.J. and Roberts J.M., 2004, Living with or without cyclins and cyclin-dependent kinases, *Genes and Development*, 18 (22), 2699–2711.
- Shoeibi S., Mozdziak P. and Mohammadi S., 2018, Important signals regulating coronary artery angiogenesis, *Microvascular Research*, 117 (October 2017), 1–9. Terdapat di: <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2017.12.002>.
- Sinaga E., Suprihatin. and Wiryanti I., 2013, Anticancer Activity of Bangle Hantu (Zingiber ottensii Val .) Rhizomes on Breast cancer Cell Line MCF-7, , (February)
- Sinaga E., Wiryanti I. and Suprihatin., 2011, Perbandingan Daya Sitotoksik Ekstrak Rimpang 3 Jenis Tumbuhan Zingiberaceae Terhadap Sel Kanker Mcf-7, *Jurnal Farmasi Indonesia*, 5 (3), 125–133. Terdapat di: <http://jfi.iregway.com/index.php/jurnal/article/view/47>.
- Singh S.P., Nongalleima K., Singh N.I., Doley P., Singh C.B., Singh T.R. and Sahoo D., 2018, Zerumbone reduces proliferation of HCT116 colon cancer cells by inhibition of TNF-alpha,

- Scientific Reports*, 8 (1), 1–11. Terdapat di: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-22362-1>.
- Sirat H.M. and Nordin A.B., 1994, Essential oil of *Zingiber ottensii* Valetton, *Journal of Essential Oil Research*, 6 (6), 635–636.
- Song C., Liu L.-Z., Pei X.-Q., Liu X., Yang L., Ye F., Xie Xinhua, Chen J., Tang H. and Xie Xiaoming, 2015, miR-200c Inhibits Breast Cancer Proliferation by Targeting KRAS, *Impact Journal*, 6 (33)
- Songsiang U., Pitchuanom S., Boonyarat C., Hahnvajanawong C. and Yenjai C., 2010, Cytotoxicity against cholangiocarcinoma cell lines of zerumbone derivatives, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45 (9), 3794–3802. Terdapat di: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.05.029>.
- Supreetha S., Mannur S., Simon S.P., Jain J., Tikare S. and Mahuli A., 2011, Antifungal Activity of Ginger Extract on *Candida Albicans*: An In-vitro Study, *Dental Sciences and Research*, 2 (2), 1–5. Terdapat di: http://www.ssdctumkur.org/jdsr4_05.pdf.
- Tang H., Kerins D.M., Hao Q., Inagami T. and Vaughan D.E., 1998, The urokinase-type plasminogen activator receptor mediates tyrosine phosphorylation of focal adhesion proteins and activation of mitogen-activated protein kinase in cultured endothelial cells, *Journal of Biological Chemistry*, 273 (29), 18268–18272.
- Ullah Z., Lee C.Y. and DePamphilis M.L., 2009, Cip/Kip cyclin-dependent protein kinase inhibitors and the road to polyploidy, *Cell Division*, 4, 1–15.
- Wang D., Li Y., Cui P., Zhao Q., Tan B. bo, Zhang Z. dong, Liu Y. and Jia N., 2016, Zerumbone induces gastric cancer cells apoptosis: Involving cyclophilin A, *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 83, 740–745. Terdapat di: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2016.07.034>.
- Wang M., Niu J., Gao L., Gao Y. and Gao S., 2019, Zerumbone inhibits migration in ESCC via promoting Rac1 ubiquitination, *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 109 (August 2018), 2447–2455. Terdapat di: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.11.134>.
- Wei Y., Jinchuan Y., Yi L., Jun W., Zhongqun W. and Cuiping W., 2013, Antiapoptotic and proapoptotic signaling of cyclophilin A in endothelial cells, *Inflammation*, 36 (3), 567–572.
- Xu A.L., Yu G.Q., Kong X.C., Qiu X.H. and Li P.L., 2013, Effect of Rac1 downregulation mediated by shRNA on the biological behaviour of human cervical cancer cells, *Journal of International Medical Research*, 41 (4), 1037–1048.
- Yamaoka-Tojo M., Ushio-Fukai M., Hilenski L., Dikalov S.I., Chen Y.E., Tojo T., Fukai T., Fujimoto M., Patrushev N.A., Wang N., Kontos C.D., Bloom G.S. and Alexander R.W., 2004, IQGAP1, a novel vascular endothelial growth factor receptor binding protein, is involved in reactive oxygen species-dependent endothelial migration and proliferation, *Circulation Research*, 95 (3), 276–283.
- Yamazaki D., Suetsugu S., Miki H., Kataoka Y., Nishikawa S., Fujiwara T. and Takenawa T., 2003, WAVE2 is required for directed cell migration and cardiovascular development, *Nature*, 424 (6947), 452–456.
- Yan H., Ren M.Y., Wang Z.X., Feng S.J., Li S.I., Cheng Y.I., Hu C.X., Gao S.Q. and Zhang G.Q., 2017, Zerumbone inhibits melanoma cell proliferation and migration by altering mitochondrial functions, *Oncology Letters*, 13 (4), 2397–2402.
- Yuan S. and Akey C.W., 2013, Apoptosome structure, assembly, and procaspase activation, *Structure*, 21 (4), 501–515. Terdapat di: <http://dx.doi.org/10.1016/j.str.2013.02.024>.
- Zafrial R.M. and Amalia R., 2018, Artikel Tinjauan: Anti Kanker dari Tanaman Herbal, *Jurnal*

Ilmiah Farmasi Indonesia, 16 (1), 15–23. Terdapat di:
<http://jurnal.unpad.ac.id/farmaka/article/viewFile/17332/pdf>.

- Zainal N.S., Gan C.P., Lau B.F., Yee P.S., Tiong K.H., Abdul Rahman Z.A., Patel V. and Cheong S.C., 2018, Zerumbone targets the CXCR4-RhoA and PI3K-mTOR signaling axis to reduce motility and proliferation of oral cancer cells, *Phytomedicine*, 39 (1), 33–41.
- Zhang Y., Xiong Y. and Yarbrough W.G., 1998, ARF promotes MDM2 degradation and stabilizes p53: ARF-INK4a locus deletion impairs both the Rb and p53 tumor suppression pathways, *Cell*, 92 (6), 725–734.